ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В РОССИЙСКИХ УСЛОВИЯХ

Д.А. Сычев[1,2]*, Р.Е. Казаков[2], В.А. Отделенов[2], А.Б. Прокофьев[2]

[1]Российская медицинская академия последипломного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

[2]Центр клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. 127051, Москва, Петровский бульвар, 8

Обсуждают клиническое значение генетических особенностей пациентов в формировании индивидуального фармакологического ответа на пероральные антикоагулянты. Рассматривают возможную тактику выбора режима дозирования варфарина и выбора новых оральных антикоагулянтов на основе результатов фармакогенетического тестирования, а также показания для применения подобного подхода в клинической практике, что должно повысить эффективность и безопасность лечения пациентов.

Ключевые слова: антикоагулянты, варфарин, новые пероральные антикоагулянты, дабигатран, фармакогенетика, CYP2C9, VKORC1, CES1

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5):525–531

Applications of pharmacogenetic testing for personalization of therapy with oral anticoagulants in Russia

D.A. Sychev[1,2]*, R.E. Kazakov[2], V.A. Otdelenov[2], A.B. Prokofiev[2]

[1]Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

[2]Center for Clinical Pharmacology, Research Center for Evaluation of Medical Products. Petrovsky boul. 8, Moscow, 127051 Russia

The clinical significance of the patient genetic characteristics in the individual pharmacological response to oral anticoagulants is considered. Possible tactics of warfarin dosing and new oral anticoagulants choice on the basis of pharmacogenetic testing as well as indications for this approach in clinical practice are discussed. It should increase efficacy and safety of anticoagulant therapy.

Key words: anticoagulants, warfarin, new oral anticoagulants, dabigatran, pharmacogenetics, CYP2C9, VKORC1, CES1

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(5):525–531

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dimasychev@mail.ru

Введение

В настоящее время пероральные антикоагулянты широко применяются для лечения и профилактики тромботических осложнений, а их эффективность доказана в рандомизированных клинических исследованиях и не подвергается сомнению. Так в России с 2005 по 2010 гг. продажи пероральных антикоагулянтов возросли с 20 млн до почти 35 млн средне установочных суточных доз (DDD) [1]. В настоящее время наиболее широко применяемыми пероральными антикоагулянтами в России остаются кумароновые антикоагулянты, лидирующие позиции из которых у варфарина, реже применяются аценокумарол (не завозится в Россию с 2010 г.) и фениндион (фенилин). В последние года стали применяться в клинической практике и новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), которые в настоящее время показаны (показания, регламентированные российской инструкцией по медицинскому применению) для профилактики тромбоэмболии легочной артерии при ортопедических операциях (на тазобедренном и коленном суставах), также часто применяются для профилактики ишемических кардиоэмболических инсультов у пациентов с неклапанной фибрилляцией. Для ривароксабана с августа 2013 г. в российской инструкции появлялось еще одно показание – лечение тромбоза глубоких вен голеней.

Однако, ситуацию с применением пероральных антикоагулянтов, в частности, для профилактики ишемических инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) нельзя назвать идеальной. Так, по результатам проведенного нами фармакоэпидемиологического исследования применения непрямых антикоагулянтов в амбулаторной практике только 51% пациентов с постоянной формой ФП и высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, имеющих показания к приему антикоагулянтов при отсутствии противопоказаний, получают подобную терапию в поликлинических условиях. При этом только 8% получают адекватную терапию варфарином в поликлинических условиях, т.е. доза варфарина подобрана по международному нормализованному отношению (МНО), эффективно поддерживается целевой уровень коагуляции, регулярно осуществляется контроль МНО [2].Од-

Сведения об авторах:

Сычев Дмитрий Алексеевич *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО; г.н.с. Центра клинической фармакологии НЦ ЭСМП МЗ РФ*

Казаков Руслан Евгеньевич *- к.б.н., начальник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии НЦ ЭСМП МЗ РФ*

Отделенов Виталий Александрович *– н.с. того же отдела*

Прокофьев Алексей Борисович *– д.м.н., профессор, зам. директора Центра клинической фармакологии НЦ ЭСМП МЗ РФ*

нако и среди пациентов, у которых МНО контролируется, возникают проблемы с безопасностью использования варфарина: частота развития кровотечения может достигать 25-30% случаев в год. При этом, «большие» кровотечения (опасные для жизни, например кровотечения в желудочно-кишечном тракте) встречаются с частотой до 4% в год [3]. По нашим данным, при анализе спонтанных сообщений о развитии неблагоприятных побочных реакций (НПР) базы Минздрава оказалось, что среди НПР при применении непрямых антикоагулянтов преобладают «большие» кровотечения (32%), преимущественно на фоне использования варфарина (100%), что связано с тем, что этот препарат применяется наиболее часто из всех непрямых антикоагулянтов [4]. Остается сложным вопрос о рациональном выборе между «старыми» кумариновыми и новыми пероральными антикоагулянтами у пациентов, особенно в условиях высокой стоимости последних.

С этих позиций очевидна необходимость персонализированных подходов к выбору самих препаратов и их режимов дозирования для повышения эффективности и безопасности лечения. При этом наиболее близким к клинической практике инструментом персонализированной медицины является фармакогенетическое тестирование. Так, фармакогенетический подход к персонализации дозирования варфарина стал применяться в последнем десятилетии, и он основан на определении полиморфизмов генов, продукты которых участвуют в фармакокинетике (CYP2C9) и фармакодинамике (VKORC1, GGCX, MDR1, CYP4F2 и др.) варфарина. По мнению некоторых авторов, по результатам данного тестирования можно не только персонализированно подойти к выбору режима дозирования варфарина, но и принимать решение о назначении новых пероральных антикоагулянтов.

Гены-кандидаты, полиморфизмы в которых могут быть ассоциированы с измененным фармакологическим ответом на кумариновые антикоагулянты

После всасывания из желудочно-кишечного тракта кумариновые антикоагулянты связываются с белками плазмы крови на 98-99%, при этом активной является несвязанная с белками плазмы крови фракция. Главным белком, с которым связываются пероральные атикоагулянты, является кислый альфа1-гликопротеин, также обозначаемый в литературе как оросомукоид. Оросомукоид (ORM) существует в виде двух изоформ: ORM1 и ORM2. При этом S-варфарин и S-аценокумарол в больше степени связываются с ORM1, чем с ORM2. Стереоизомеры варфарина метаболизируются различными ферментами I фазы биотрансформации [5]:

- S-варфарин (активный изомер) в основном метаболизируется CYP2C9;
- R-варфарин (мало активный) метаболизируется CYP3A4 и в меньшей степени –CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 и CYP2C19.

Роль ферментов II фазы биотрансформации в метаболизме варфарина изучена мало, однако идентифицированы сульфатированные и глюкуронированные метаболиты варфарина. Есть данные, что варфарин является субстратом P-гликопротеина (ABCB1, кодируется геном MDR1).

Молекула-мишень для кумариновых антикоагулянтов – VKORC1, которая является компонентом витамин-K эпоксидредуктазного комплекса, катализирующего процесс восстановления витамина K1 (переход витамина K1 эпоксида в витамин K1 гидрохинон) с участием в качестве ко-фактора НАД-Н (переходит в $НАД^+$). В свою очередь, восстановленный витамин K является ко-фактором работы фермента гамма-глутарил карбоксилазы (GGCX), осуществляющего посттрансляционное γ-карбоксилирование глутамат-содержащих белков из белков-предшественников:

- витамин K-зависимых белков системы свертывания крови: факторов свертывания крови II (тромбин, F2), VII (F7), IX (F9), X (F10); компонентов противосвертывающей системы – протеинов C (циркулирует в виде профермента и активируется на эндотелии комплексом тромбин/тромбомодулин в активную форму), S и Z.
- белков костного метаболизма (BGLAP), тканевого матрикса (MGP), апоптоза (GAS6).

При этом, механизм действия кумариновых антикоагулянтов связан с угнетением процесса восстановления витамина K за счет блокады VKORC1. Это приводит к снижению степени посттрансляционного γ-карбоксилирования витамин K-зависимых белков системы свертывания крови – II (F2), VII (F7), IX (F9), X (F10) факторов. Чрезмерное угнетение образования указанных факторов свертывания может привести к геморрагическим осложнениям. Угнетение образования противосвертывающих протеинов C, S и Z, которое происходит в первые дни после начала применения пероральных антикоагулянтов, является механизмом развития другой неблагоприятной реакции данной группы лекарственных средств – некрозов кожи [5].

Таким образом, исходя из того, что в фармакокинетике и фармакодинамике кумариновых антикоагулянтов и, в частности, варфарина, принимает участие большое количество белков. Но и генов-кандидатов, полиморфизмы которых могут обуславливать индивидуальный фармакологический ответ, также много. Однако в настоящее время наибольшее клиническое значение имеют генетические полиморфизмы:

- CYP2C9 (носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3), кодирующий главный фермент биотрансформации активного изомера варфарина;
- VKORC1 (носительство аллеля А по полиморфному маркеру G-1639A), кодирующий молекулу-мишень для кумариновых антикоагулянтов.

Ассоциации полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 с изменением фармакокинетики, фармакодинамики, параметров эффективности и безопасности при применении варфарина

В настоящее время наиболее хорошо изученными однонуклеотидными полиморфизмами гена CYP2C9 являются «медленные» аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 (аминокислотные замены Arg144Cys и Ile359Leu, соответственно). У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отмечается снижение активности CYP2C9, что приводит к снижению скорости биотрансформации лекарственных средств (ЛС), метаболизирующихся данным изоферментом, и к повышению их концентрации в плазме крови. За последние годы выполнен ряд исследований, посвященных изучению влияния носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 на фармакокинетику, фармакодинамику, клиническую эффективность и безопасность варфарина, аценокумарола и фенпрокумона. В фармакокинетических исследованиях, выполненных на здоровых добровольцах, показано, что носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 ассоциируется с более высокими концентрациями S-варфарина, S-аценокумарола и S-фенпрокумона, а также более низкими значениями их клиренса из-за замедления метаболизма этих препаратов [6]. При этом в настоящее время в клинических исследованиях продемонстрировано, что при применении у больных варфарина, аценокумарола и фенпрокумона у носителей «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 риск кровотечений возрастает в 2-3 раза, а риск чрезмерной гипокоагуляции (МНО более 4) – в 3-4 раза [7].

Полиморфизм гена VKORC1, кодирующего молекулу-мишень для пероральных антикоагулянтов, может влиять на чувствительность пациентов к данной группе ЛС. Показано, что у носителей генотипа АА по полиморфному маркеру G1639A гена VKORC1 при применении варфарина по стандартной схеме статистически значимо более часто отмечаются кровотечения, «выходы» за пределы терапевтического диапазона МНО [8].

По данным ряда отечественных авторов у больных, являющихся носителями «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2,CYP2C9*3, аллеля А по полиморфному маркеру G-1639A гена VKORC1, подобранная доза непрямых антикоагулянтов была меньше, а терапевтические значения МНО достигались быстрее по сравнению с пациентами, не несущими данных аллельных вариантов [9-16]. При этом данная закономерность отмечалась вне зависимости от показаний, по которым назначался варфарин.

Недавно был опубликован мета-анализ и систематический обзор подобных зарубежных исследований, в котором все описанные выше ассоциации с полиморфизмами генов CYP2C9 и VKORC1 были подтверждены [17].

Алгоритмы персонализации выбора режима дозирования варфарина на основе результатов фармакогенетического тестирования

После получения результатов исследований по ассоциациям различных генов с ответом на непрямые антикоагулянты необходимо было разработать алгоритм дозирования этих препаратов в зависимости от генотипов. Такие алгоритмы были разработаны нашими зарубежными коллегами и в настоящее время описаны в литературе [17]. Наиболее популярным стал алгоритм выбора начальной дозы варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования Gage et al. (2008). В соответствии с этим алгоритмом начальная доза варфарина может быть рассчитана с помощью on-line-калькулятора (http://www.warfarindosin.org) или с помощью модуля «Фармакогенетика» программы PharmSuite (авторы: к.м.н. Цветов В.М., проф. Кетова Г.Г., http://pharmsuite.ru): рассчитывается индивидуальная начальная доза варфарина, далее доза препарата подбирается по МНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Нами было показано, что для российских больных оптимальным фармакогенетическим подходом к расчету начальной дозы варфарина является алгоритм Gage et al.: обнаружена наиболее сильная по сравнению с другими алгоритмами корреляционная связь между расчетными и реально подобранными дозами варфарина ($r=0,887$, $p<0,0001$) [18]. Кроме, того эксперты Европейского научного фонда рекомендуют результаты фармакогенетического тестирования по CYP2C9 и VKORC1 для прогнозирования диапазона колебания поддерживающей суточной дозы варфарина [19] (табл. 1), которая также фигурирует в инструкции по медицинскому применению варфарина.

В проведенном нами первом российском проспективном исследовании показано, что эпизоды чрезмерной гипокоагуляции развивались реже при применении фармакогенетического подхода к дозированию варфарина у пациентов с ФП по сравнению со стандартным методом дозирования варфарина: 17,1% против 56,4% ($p<0,0001$), соответственно. В тоже

Таблица 1. Диапазон колебания поддерживающей дозы варфарина в зависимости от сочетания генотипов по CYP2C9 и VKORC1

Генотип	Генотип CYP2C9					
VKORC1	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг
AG	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг	0,5-2 мг

время кровотечения развивались реже при применении фармакогенетического подхода к дозированию варфарина по сравнению со стандартным методом дозирования варфарина: 4% против 18% (p=0,009), соответственно[20].

В проспективное исследование Новиковой Я.В. и соавт. было включено 156 пациентов, дозирование варфарина у которых осуществлялось с помощью фармакогенетического тестирования, и 150 пациентов – у которых дозирование варфарина осуществлялось с помощью традиционного подхода. Срок наблюдения составил 5 лет. Выяснилось, что фармакогенетическое тестирование может сокращать срок подбора дозы варфарина [21]. Крупным проспективным отечественным исследованием, в котором фармакогенетический подход к дозированию варфарина сопоставлялся с традиционным, было мультицентровое исследование ВАРФАГЕН (координаторы Панченко Е.П., Кропачева Е.С.). Длительность наблюдения составила 6 мес, было включено 232 пациента. Оказалось, что при применении фармакогенетического подхода к дозированию варфарина происходит более быстрый подбор дозы, большее количество пациентов находилось в терапевтическом диапазоне МНО в течение 1 мес лечения, была выявлена тенденция к снижению частоты «больших» кровотечений [22]. Аналогичные результаты в виде более короткого времени подбора дозы вафарина при применении фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционным методом были получены Рогозиной А.С. и соавт. [23]. Отличительная особенность работы Карасева А.В. и соавт. была в том, что проспективное исследование, сравнивающее фармакогенетический и традиционный подходы к дозированию варфарина, проводилось в условиях стационара. Показано, что фармакогенетическое тестирование не только ускоряло подбор дозы препарата, но и сокращало длительность госпитализации и увеличивало количество пациентов, выписанных в терапевтическом диапазоне МНО [24].

По данным проспектового исследования с историческим контролем, выполненного в клинике братьев Мейо (США), использование фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина может способствовать снижению частоты госпитализаций пациентов по поводу кровотечений и тромботических осложнений на 43% [25]. По результатам систематического обзора 13 зарубежных проспективных клинических исследований, в которых сопоставлялся персонализированный подход к выбору дозирования варфарина по сравнению с традиционным, показано, что использование фармакогенетического тестирования может ускорить подбор дозы варфарина, увеличивать время нахождение пациентов в терапевтическом диапазоне МНО [17].

В настоящее время на основании Рекомендаций Американского колледжа торакальных врачей (2012) и Российского кардиологического общества [26], фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарина может быть оправдано у пациентов с высоким риском кровотечений (3 балла и выше по шкале HAS-BLED).

Организационные и экономические аспекты внедрения в клиническую практику фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина

Однако внедрение в клиническую практику новых технологий, в частности, фармакогенетического тестирования, часто сопряжено с рядом организационных проблем, что потребовало оценки экономических преимуществ подобного подхода. В этой области у нас также имеются исследовании. Анкетирование среди врачей (включая организаторов здравоохранения) и студентов медицинских вузов России показывает, что 31,6% врачей и 54,8% студентов не знают о существовании фармакогенетических тестов. Половина (53,2%) опрошенных врачей и 84,3% студентов переоценивают свои знания в области фармакогенетики, положительно отвечая на вопрос о существовании ложных (несуществующих тестов).

В качестве основных проблем, затрудняющих использование фармакогенетических тестов в клинической практике, опрошенные врачи видят отсутствие лабораторий (71,2%), плохую информированность медицинских работников о возможностях фармакогенетики (68,8%), высокую стоимость тестирования (51,4%) и отсутствие квалифицированных кадров (45,5%) [27]. В пилотном исследовании показано, что использование фармакогенетического подхода к дозированию

варфарина приводит к повышению безопасности терапии (число кровотечений на 100 человеко-месяцев наблюдения в группах, проходивших и не проходивших фармакогенетическое тестирование, – 8 и 0,6, соответственно). При этом затраты на оказание медицинской помощи были статистически значимо меньше у пациентов, проходивших тестирование (263,05 и 506,66 руб. на 1 человеко-месяц; p=0,001). С учетом затрат на проведение фармакогенетического тестирования при минимальной стоимости теста (850 руб. за тест) фармакогенетический подход по-прежнему является ресурсосберегающим. Однако при максимальной стоимости (12000 руб.) экономии средств уже не наблюдается, хотя имеет место нерациональное распределение расходов (затраты преимущественно уходят на лечение осложнений) [28]. В тоже время в другом фармакоэкономическом исследовании Корневой Е.В. не были продемонстрированы экономические преимущества фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина перед традиционным подходом к его дозированию [29].

В настоящее время мы активно изучаем модели внедрения фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику. У нас есть опыт подобного подхода в условиях многопрофильного стационара. В условиях многопрофильного стационара при применении фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционным методом дозирования врачи реже проводили коагулогический контроль (оценивалось по количеству измерений МНО) и чаще выписывали пациентов с МНО ниже 2, что могло свидетельствовать о переоценке фармакогенетического тестирования и формированию ложного представления о менее «строгом» контроле МНО в условиях применения данного подхода. Однако персонализация применения варфарина на основе результатов фармакогенетического тестирования при адекватном его дозировании под контролем МНО (при достижении МНО терапевтических значений 2-3) сокращала длительность госпитализации пациентов по сравнению с традиционным подходом с 19,6±8,0 койко-дней до 11,0±4,4 койко-дней, p=0,0015 [30].

Нами были получены данные и об особенностях внедрения фармакогенетического тестирования в амбулаторных условиях: был применен комплексный алгоритм ведения пациентов, принимающих варфарин в условиях антикоагулянтного кабинета (школа пациентов, измерение МНО с помощью портативного прибора, телефонные контакты и т.д.). Применение комплексного алгоритма работы с варфарином в поликлинических условиях позволяет достигнуть целевых значений МНО в 100% случаев, тогда как использование стандартного алгоритма – в 40% случаев (p<0,0001). Кроме того, при применении комплексного алгоритма работы с антикоагулянтами в основной группе отсутствовали эпизоды кровотечений, частота «больших» кровотечений в контрольной группе составила 13% (p=0,05) [31].

Перспективы фармакогенетического тестирования для персонализации выбора новых пероральных антикоагулянтов

Следует отметить, что некоторые авторы рекомендуют в некоторых случаях на основе фармакогенетического тестирования (по CYP2C9 и VKORC1) не выбирать дозу варфарина, а выбирать в качестве антикоагулянтов новые препараты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). Так, есть мнение, что при выявлении носительства аллеля CYP2C9*3 (гетерозиготное или гомозиготное) при сочетании с аллелем А по полиморфному маркеру G-1639A гена VKORC1 необходимо выбрать новые пероральные антикоагулянты [32].

Данные по влиянию генетических особенностей пациентов на фармакологический ответ на новые пероральные антикоагулянты ограничиваются пока только данными по дабигатрану. Дабигатрана этексилат является пролекарством, который в печени превращается в активный метаболит-дабигатран [33, путем гидролиза под влиянием фермента, преимущественно, кардоксиэстеразы 1 (CES1), и, в меньшей степени – карбоксиэстеразы 2 (CES2) [34]. Можно предположить, что носительство определенных полиморфных маркеров в гене CES1 может быть ассоциировано с более низкими концентрациями активного метаболита дабигатрана в плазме крови и, как следствие, с более низким риском развития кровотечений. В рамках подисследования RE-LY-Genetics пациентам (805 пациентов на варфарине, 849 пациентов на дабигатрана этексилате в дозе 110 мг 2 р/сут, 845 пациентов на дабигатрана этексилате в дозе 150 мг 2 р/сут) было проведено генетическое тестирование в виде полногеномного ассоциативного скрининга (GWAS) – т.е., у каждого пациента изучалось 620901 полиморфных маркеров. У 1490 пациентов изучалась фармакокинетика активного метаболита-дабигатрана. В результате был обнаружен полиморфный маркер rs2244613 гена CES1, носительство которого ассоциировано с более низкими значениями максимальной концентрации активного метаболита (дабигатрана) в плазме крови: у носителей данного полиморфного маркера максимальная концентрация активного метаболита (дабигатрана) на 15% ниже по сравнению с «не носителями» ($p=1,42\times10^{-7}$), что вероятно связано с генетически детерминированной низкой активностью CES1 и замедлением превращения дабигатрана этексилата в активный метаболит-дабигатран. Клиническим последствием данного феномена является более низкий риск развития любых кровотечений у но-

сителей полиморфного маркера rs2244613 по сравнению с «не носителями» (ОШ 0,67; ДИ 0,55–0,82; $p=7\times10^{-5}$), однако более низкий риск «больших» кровотечений у данной категории пациентов был не значимым [отношение шансов (ОШ) 0,66; доверительный интервал (ДИ) 0,43–1,01]. Было выявлено, что частота любых кровотечений была ниже при применении дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином только у носителей полиморфного маркера rs2244613 (ОШ0,59; ДИ 0,46–0,76; $p=5,2\times10^{-5}$). В тоже время, у пациентов-«не носителей» не было обнаружено статистически значимых различий в частоте любых кровотечений при применении дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином (ОШ 0,96; ДИ 0,81–1,14; p=0,65). Следует отметить, что носительство полиморфного маркера rs2244613 не влияло на основной показатель эффективности, включающий частоту развития ишемического инсульта или эмболий в сосуды большого круга кровообращения (ОШ=0,70 при 95% ДИ от 0,33 до 1,47; p=0,34). В исследовании RE-LY-Genetics носителей полиморфного маркера s2244613 оказалось 32,8% [35]. Возможным показанием для проведения фармакогенетического тестирования по CES1 может быть выбор тактики антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП с наличием показаний к применению антикоагулянтов, высоким риском развития кровотечений (по шкале HAS-BLED) и отсутствием противопоказаний к применению варфарина и новых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана). Однако до появления проспективных клинических исследований, подтверждающих эффективность фармакогенетического тестирования по CYS1 как в плане эффективности, так и безопасности при применении антикоагулянтов, широко рекомендовать данный подход нельзя, хотя он может оказаться полезным пациентам с фибрилляцией предсердий с высоким риском кровотечений.

Заключение

Таким образом, в ряде случаев (например, у пациентов с механическими протезами клапанов сердца) кумариновые антикоагулянты являются безальтернативными методами профилактики тромботических осложнений (прежде всего, ишемических инсультов), с хорошей доказательной базой эффективности и, в то же время, экономически доступными для населения России. Реальными альтернативами варфарину у пациентов с фибрилляцией предсердий в России являются новые пероральные антикоагулянты – ривароксабан (также может использоваться для лечения тромбоза глубоких вен, что регламентировано в российской инструкции по медицинскому применению), дабигатран и апиксабан, которые, однако, дороже варфарина. При этом некоторые авторы рекомендуют применение данных препаратов при носительстве у пациентов аллеля CYP2C9*3 в сочетании с аллелем А гена VKORC1, когда генетически детерминированный риск кровотечений при применении варфарина особенно высок. Таким образом, можно заключить, что уже сейчас в руках российских врачей появился новый инструмент повышения эффективности и безопасности терапии варфарином в виде фармакогенетического тестирования, ставшего доступным для пациентов с высоким риском тромботических осложнений. В будущем «линейка» генетических полиморфизмов для проведения фармакогенетического тестирования, по-видимому, будет расширена, что позволит персонализированно подходить к выбору и новых пероральных антикоагулянтов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Tretyakov AY, Vydrina ND, Sychev DA, et al. Effect of polymorphisms of genes CYP2C9 and VKORC1 on antikoagluyantny effect and the maintenance dose of phenindione in patients with atrial fibrillation (the results of the pilot study). Clinical Pharmacology and Therapy 2012; (2): 26-9. Russian (Третьяков А.Ю., Выдрина Н.Д., Сычев Д.А., и др. Влияние полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 на антикоагулянтный эффект и поддерживающую дозу фениндиона у пациентов с фибрилляцией предсердий (результаты пилотного исследования). Клиническая Фармакология и Терапия 2012; (2): 26-9).
2. Gavrisyuk EV, Ignatiev IV, Sychev DA, et al. Analysis of the application of indirect anticoagulant warfarin in patients with persistent atrial fibrillation in outpatient conditions. Clinical Pharmacology and Therapy 2012; (1): 42-6. Russian (Гаврисюк Е.В., Игнатьев И.В., Сычев Д.А., и др. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях. Клиническая Фармакология и Терапия 2012; (1): 42-6).
3. Kropacheva ES, Panchenko, HE, DM Ataullahanova Compare the efficacy and safety of long-term therapy with warfarin and acenocoumarol in patients with atrial fibrillation. Clinical Medicine 2005; 83 (1): 24-7. Russian (Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Атауллаханова Д.М. Сравнение эффективности и безопасности длительной терапии варфарином и аценокумаролом у больных с мерцательной аритмией. Клиническая Медицина 2005; 83 (1); 24-7).
4. Kukes IV, Sychev DA. Analysis of frequency and structure of adverse reactions from oral anticoagulants, recorded by spontaneous reporting in Russia. J Basic and Clinical Pharmacology 2011; 109 (Suppl. 1): 76.
5. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. Clin Pharmacol Ther 2011;90(4):625-9.
6. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. Eur J ClinPharmacol 2009;65(4):365-75.
7. Mikheyev JA, Kropacheva ES, Igor Ignatiev, etc. polymorphism of cytochrome P4502C9 (CYP2C9) and safety of warfarin therapy. Kardiologiia 2008; 48 (3):52-7. Russian (Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатьев И.В. и др. Полиморфизм гена цитохрома P4502C9 (CYP2C9) и безопасность терапии варфарином. Кардиология 2008; 48(3):52-7).
8. Lal S, Sandanaraj E, Jada SR, et al. Influence of APOE genotypes and VKORC1 haplotypes on warfarin dose requirements in Asian patients. Br J Clin Pharmacol 2008;65(2):260-4.
9. Vorobiev, NM, EP Panchenko, Dobrovolsky AB, et al Polymorphisms of genes and SYR2S9 VKORS1 in patients with venous thromboembolic complications in Moscow population: the impact on the stability of anticoagulation therapy and the frequency of bleeding. Therapeutic Archive 2011; 83 (6):59-65. Russian (Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., и др. Полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями в московской популяции: влияние на стабильность антикоагулянтной терапии и частоту кровотечений. Терапевтический Архив 2011;83(6):59-65).
10. Kondratieff LV, Reshetniak TM, Patrushev NL. Effect of polymorphism of cytochrome P450 on the efficacy and safety of warfarin therapy in patients with antiphospholipid syndrome. Scientific-Practical Rheumatology 2006; (4): 63-9. Russian (Кондратьева Л.В., Решетняк Т.М., Патрушева Н.Л. Влияние полиморфизма цитохрома Р450 на эффективность и безопасность терапии варфарином у пациентов с антифосфолипидным синдромом. Научно-практическая Ревматология 2006; (4): 63-9).

11. Shevela AI, Lifshitz GI, Novikov YV, Sevostyanova KS. Pharmacogenetic basis of warfarin therapy. Phlebology 2008, 2 (3): 35-7. Russian (Шевела А.И., Лифшиц Г.И., Новикова Я.В., Севостьянова К.С.Фармакогенетические основы терапии варфарином. Флебология 2008; 2(3): 35-7).
12. Mehrabian MF, Podchernyaeva NS, Rabieva GM. TsitohromaCYP2C9 allelic variants of the gene in children with systemic lupus erythematosus. Issues of Contemporary Pediatrics 2006; 5 (1): 750. Russian (Меграбян М.Ф., Подчерняева Н.С., Рабиева Г.М. Аллельные варианты гена цитохромаCYP2C9 у детей с системной красной волчанкой. Вопросы Современной Педиатрии 2006; 5(1): 750).
13. Zagorskaya VL, Ignatiev IV, Kropacheva ES, et al. Polymorphic marker G3673A gene VKORC1-new genetic factor associated with the development of hemorrhagic complications in the application of indirect anticoagulants. Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics 2008; (1): 29-33. Russian (Загорская В.Л., Игнатьев И.В., Кропачева Е.С., и др. Полиморфный маркер G3673A гена VKORC1 – новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов. Клиническая Фармакология и Фармакоэкономика 2008; (1): 29-33).
14. Gilyarov MY, Generozov EV, Magomadov MU. The algorithm selection of a dose of warfarin, depending on the carrier and CYP2C9 polymorphisms subunit of the vitamin K epoxide 1. Arrhythmologists Bulletin 2011, 63: 28. Russian (Гиляров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У. Алгоритм подбора дозы варфарина в зависимости от носительства полиморфизма генов CYP2C9 и субъединицы 1 витамин К эпоксидредуктазы. Вестник Аритмологии 2011; 63: 28).
15. Rubanenko EYu. The influence of polymorphisms of cytochrome P450 2C9 and vitamin K 1 subunit epoxide on the dosing regimen of warfarin in patients with persistent atrial fibrillation. Postgraduate Journal of the Volga 2012; (1-2): 57-61. Russian (Рубаненко Е.Ю. Влияние полиморфизмов генов цитохрома Р450 2С9 и субъединицы 1 витамин К эпоксидредуктазы на режим дозирования варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Аспирантский вестник Поволжья 2012;(1-2): 57-61).
16. Korchagin RP, Osipova LP, Vavilov NA, et al. Polymorphism of VKORC1 (C1173T), which determines the sensitivity of individuals to warfarin in populations of indigenous ethnic groups Selkups and tundra Nenets, as well as in Russian North Siberia. Bulletin of the Kemerovo State University 2012; (1): 19-23. Russian (Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., и др. Полиморфизм гена VKORC1 (С1173Т), определяющего чувствительность индивидов к варфарину, в популяциях коренных этносов селькупов и тундровых ненцев, а также у русских Северной Сибири. Вестник Кемеровского Государственного Университета 2012; (1): 19-23).
17. Verhoef TI, Redekop WK, Daly AK, et al. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. Br J Clin Pharmacol 2013 Aug 7. In press.
18. Sychev DA, Antonov IM, Kropacheva ES, Panchenko EP. Which of warfarin dosing algorithms based on the results of pharmacogenetic testing, the approach of the Russian patients? Cardiology 2010; (4): 35-7. Russian (Сычев Д.А., Антонов И.М., Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Какой из алгоритмов дозирования варфарина, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, подходят российским пациентам? Кардиология 2010; (4): 35-7).
19. Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, et al. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Pharmacogenomics 2010;12(1):113-24.
20. Sychev DA, Antonov IM, Ignatiev IV, et al. Anticoagulant effect of warfarin and safety when dosing based on the results of pharmacogenetic testing: results of the first prospective study of Russian. Kardiologiia 2010; (5): 42-6. Russian (Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатьев И.В., и др. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования. Кардиология 2010; (5): 42-6).
21. Novikova Y, Shevela AI, Morozov VV, Seryapina UV. Long-term treatment with indirect anticoagulants. The modern solution to the problem. Phlebology 2012, 6 (3): 40-5. Russian (Новикова Я.В., Шевела А.И., Морозов В.В., Серяпина Ю.В. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами. Современное решение проблемы. Флебология 2012; 6(3): 40-5).
22. Komarov AL. Antithrombotic role in the prevention of ischemic stroke. Neurology and Psychiatry 2013; (1): 69-72. Russian (Комаров А.Л. Роль антитромботической терапии в профилактике ишемического инсульта. Неврология и Психиатрия 2013; (1): 69-72).
23. Rogozina AS, Vorobieva NA. Comparison of pharmacogenetic approaches and standard dose anticoagulants in patients Arkhangelsk. Academic Journal of Medicine 2012; Appendix 3: 131-2. Russian (Рогозина А.С., Воробьева Н.А. Сравнение фармакогенетического и стандартного подходов дозирования непрямых антикоагулянтов у пациентов г. Архангельск. Медицинский Академический Журнал 2012; приложение 3: 131-2).
24. Karasev AV, Belyakov IS, Lohonina AV, et al. Prospective study of the effectiveness of pharmacogenetic approach to the appointment of an indirect anticoagulant warfarin in a multidisciplinary hospital. Materials XVIII All-Russian conference with international participation "thrombosis, bleeding, disseminated intravascular coagulation: current approaches to diagnosis and treatment. Moscow, December 5-7, 2012. Moscow: 1MSMU; 2012: 45-6. Russian (Карасев А.В., Беляков И.С., Лохонина А.В., и др. Проспективное исследование эффективности фармакогенетического подхода при назначении непрямого антикоагулянта варфарина в условиях многопрофильного стационара. Материалы XVIII Всероссийской конференции с международным участием «Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению. Москва, 5-7 декабря 2012. М.: ПМГМУ; 2012: 45-6).
25. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). J Am Coll Cardiol 2010;55(25):2804-12.
26. National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Rational Pharmacother Cardy 2011; (4) suppl: 1-80. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; (4) приложение: 1-80).
27. Gerasimova KV, Sychev DA, Avksentyeva MV, et al. Comprehensive assessment of competence in the field of pharmacogenetic testing in health care managers in training refresher courses. Clinical Pharmacology and Therapy 2009; 6 (additional): 233. Russian (Герасимова К.В., Сычев Д.А., Авксентьева М.В., и др. Комплексная оценка компетентности в области фармакогенетического тестирования у организаторов здравоохранения, проходящих обучение на курсах повышения квалификации. Клиническая Фармакология и Терапия 2009; 6 (дополнительный): 233).
28. Gerasimova KV, Avksentyeva MV Sychev DA. Assessment of the economic benefits of pharmacogenetic approach to warfarin dosing compared with the traditional one. Biomedicine 2010 (3): 39-41. Russian (Герасимова К.В., Авксентьева М.В., Сычев Д.А. Оценка экономического преимущества фармакогенетического подхода к дозированию варфарина по сравнению с традиционным. Биомедицина 2010; (3): 39-41).
29. Rachina S., root, E., Milyagin V., et al Feasibility of pharmacogenetic screening for atrial fibrillation. Physician 2011; (6): 26-31. Russian (Рачина С., Корнева Е., Милягин В., и др. Целесообразность фармакогенетического скрининга при фибрилляции предсердий. Врач 2011; (6): 26-31).
30. Kukes IV, Shang VN, Alimuradov MK, et al. Organizational aspects of the implementation of pharmacogenetic testing in medical and preventive work multidisciplinary hospital. Medications and Rational Pharmacotherapy 2012; (1): 13-5. Russian (Кукес И.В., Шан В.Н., Алимурадов М.К., и др. Организационные аспекты внедрения фармакогенетического тестирования в лечебно-профилактическую работу многопрофильного стационара. Лекарственные Препараты и Рациональная Фармакотерапия 2012; (1): 13-5).
31. Sychev DA, Gavrisyuk EV, Polikarpov OA, et al. The methodology establishment and operation of personalized anticoagulant therapy: the interaction of clinical and laboratory methods to improve the efficiency and safety of pharmacotherapy. Head of the CDL Handbook 2011; (10): 5-12. Russian (Сычев Д.А., Гаврисюк Е.В., Поликарпова О.А., и др. Методология создания и функционирования центров персонализированной антикоагулянтной терапии: взаимодействие лабораторных и клинических методов повышения эффективности и безопасности фармакотерапии. Справочник Заведующего КДЛ 2011;(10): 5-12).
32. Mazur-Bialy AI, Zdebska K, Wypasek E, Undas A. Repeated bleeding complications during therapy with vitamin K antagonists in a patient with the VKORC1*2A and the CYP2C9*3/*3 alleles: genetic testing to support switching to new oral anticoagulants. Thromb Res 2013;131(3):279-80.
33. Instruction for use. Pradaxa. Available at: http://medi.ru/doc/x0803.htm. Accessed 23.10.2013. Russian (Инструкция по медицинскому применению. Прадакса. Доступно на: http://medi.ru/doc/x0803.htm. Проверено 23.10.2013)
34. Hu ZY, Parker RB, Herring VL, Laizure SC. Conventional liquid chromatography/triple quadrupole mass spectrometry based metabolite identification and semi-quantitative estimation approach in the investigation of in vitro dabigatran etexilate metabolism. Anal Bioanal Chem 2013;405(5):1695-704.
35. ParO G, Eriksson N, Lehr T et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. Circulation 2013;127(13):1404-12.

Поступила: 11.10.2013
Принята в печать: 21.10.2013